[Aus der medicinischen Klinik in Jena.]

Ueber die

Behandlung des Lupus mit Tuberculin.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt

von

Ludwig Wang

aus Coburg.

Jena

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn

1893.

Genehmigt von der medicinischen Facultät auf Antrag des Herrn Professor Dr. Stintzing.

Jena, den 2. Februar 1894.

W. Biedermann,
d. Z. Decan.

Die vorliegenden Zeilen waren bereits vor zwei Jahren zum Abschluss gebracht worden, doch stellten sich dem Verfasser allerlei Bedenken entgegen, dieselben zu veröffentlichen. Vor allem glaubte er, würden weitere Publicationen über die Lupusbehandlung mit Tuberculin neue Gesichtspuncte bringen, die die gemachten Erfahrungen bestätigen resp. erweitern könnten, ferner hielt er die Zeit seit der Entlassung der Patienten für zu kurz, um über die Brauchbarkeit des Tuberculin urtheilen zu können. Die Choleraepidemie ist vielleicht zum Theil daran Schuld gewesen, dass sich in dem letzten Jahr das Interesse der ärztlichen Welt mehr dieser Seuche zuwandte und die Mittheilungen über die Fortschritte, die man in der Erkenntnis des Heilmittels Tuberculin gemacht hat, spärlicher wurden. In neuester Zeit jedoch scheint man dem Mittel wieder eine grössere Beachtung zu schenken, wie die Veröffentlichungen von Malcohn Morris [1]), von J. Douclan [2]), von Kossel [3]) beweisen, welche Beobachter auf Grund der erzielten Heilerfoge warm für die Anwendung des Mittels bei gleichzeitiger Vornahme chirurgischer Eingriffe eintreten, und mir Veranlassung geben, auch meinerseits mit der Veröffentlichung nachstehender Zeilen nicht länger zurückzuhalten, wenngleich sie älteren Datums sind und die

Krankengeschichten für die heutige Behandlungsweise des Lupus mit dem neuen Mittel nicht von der massgebenden Bedeutung wie die, namentlich von Kossel mitgetheilten Fälle, auf die ich weiter unten noch zurückkommen werde, sein können.

Die Erfahrung hat im wesentlichen nichts neues gebracht, dass man gezwungen wäre, die einzelnen Ansichten über die Wirkungsweisen des Heilmittels, über das Zustandekommen der localen Reaction, wie sie bald nach der Koch'schen Veröffentlichung zu Tage traten, unberücksicht zu lassen, auch ist durch den Erfolg der mit dem neuen Mittel behandelten Fälle der Werth des letzteren ein weniger problematischer geworden, als es scheinen konnte. So wenig wir in allen Fällen selbst mit anerkannten specifischen Mitteln dem Process einer Krankheit hemmend entgegentreten können, so sehr wollen wir doch auch die Wirksamkeit des neuen Mittels anerkennen und mit gutem Gewissen den andern an die Seite stellen. So vorsichtig wir beim Gebrauch so vieler Medicamente sein müssen, ohne auf die Unterstützung derselben zu verzichten, so wenig wollen wir dem Tuberculin den Platz streitig machen, weil es mit Vorsicht gegeben werden muss.

Drei Jahre sind jetzt vergangen seit jener denkwürdigen Veröffentlichung Koch's[4]) „über ein Heilmittel gegen Tuberculose". Schon einige Wochen später erschienen hier und da Berichte über die in dieser Zeit gemachten Erfahrungen über die augenfällige Besserung, die besonders die lupösen Krankheitsprocesse durch die Einwirkung des Tuberculins gezeigt hatten. Von allen Seiten wandte man dem neuen Mittel seine ganze Aufmerksamkeit zu; Berichte folgten auf Berichte. War

man schon bald nach dem Bekanntwerden des Tuberculins nicht im Zweifel darüber, dass man es mit einem Mittel zu thun habe, das in geringsten Mengen in die Blutbahn gebracht, an tuberculösen Stellen entzündliche Erscheinungen hervorruft, wie kein anderes zuvor, dass es also specifisch wirke, so wurde man sich doch mit der Zeit klar, dass diese oder jene Modification in der Anwendung desselben statt haben müsse, dass jeder Schematismus von grossen Gefahren gefolgt sein könne.

Eben wegen dieses Schematismus in der Anwendung ohne Auswahl der Fälle, machte der unbeschreiblichen Begeisterung über die überraschende Wirkung des Tuberculins ein Pessimismus Platz, der gestüzt durch die Tagespresse und verfrühte Veröffentlichungen geeignet war, das grosse Verdienst Koch's um ein erhebliches zu schmälern, ein Vorgang, wie wir ihn in solchem Umfang kaum je in der Geschichte der Medicin erlebt haben.

Fragen wir uns nun, wie weit wir heute, nachdem der Rausch der Begeisterung verflogen und einer ruhigen kritischen Arbeit gewichen ist, in der Beurtheilung des Mittels, seiner Wirkungsweise und Brauchbarkeit für die Behandlung der Hauttuberculose gekommen sind, so hätten wir etwa folgendes zu sagen:

Zunächst konnten die mikroskopischen Untersuchungen Schimmelbusch's [5]), die mit denen von Riehl [6]), Jacobi [7]), Rindfleisch [8]), Browicz und Kromayer [9]) mehr oder weniger übereinstimmen, die von Koch aufgestellte Hypothese der Wirkungsweise seines Mittels nicht bestätigen. Nach derselben sollte unter den von den Tubercelbazillen hervorgebrachten Stoffen, ein solcher sein, der im Bereich der Erkrankung lebendes Proto-

plasma abtötet, in den Zustand der Coagulationsnekrose versetzt; in dem nekrotischen Gewebe finde der Bacillus dann so ungünstige Ernährungsbedingungen, dass er nicht weiter wachsen könne, unter Umständen schliesslich selbst abstürbe. Durch Hinzufügen einer neuen Menge dieses Stoffes — des künstlich erzeugten Tuberculins — sollte der Gehalt des umliegenden Gewebes an nekrotisierender Substanz gesteigert werden, so dass es möglich wäre, das Gewebe auch in grösserer Zone zu nekrotisieren. Von allen diesen Vorgängen war bei sämmtlichen Präparaten nichts zu bemerken. Das ganze Bild eines auf der Höhe der Reaction gewonnenen Knötchens war das einer acuten exsudativen Entzündung und zu vergleichen mit einer Verbrennung zweiten Grades. Der chronische Process ist florid geworden. Es ergiesst sich ein Strom von Serum und von Leucocyten in und durch den Krankheitsheerd. Das Stratum Malpighi lässt gequollene Zellen erkennen, ferner finden sich mit Serum gefüllte Vacuolen, die, wenn sie bis zur Basis der Epidermis vorrücken, dieselbe zersprengen und ihren Inhalt nach aussen entleeren können.

Von dieser exsudativen Entzündung ist in zwei bis drei Tagen nur wenig mehr zu sehen, theils ist das Exsudat resorbiert, theils durch die gerissene brüchige Epidermis ausgetreten und hat hier zur Borkenbildung geführt.

Fallen die Borken ab, so sieht man die Knötchen von einer dünnen rothen, mikroskopisch als Epidermis ohne stratum corneum erscheinenden Membran überzogen. Nach weiteren Injectionen wurden die Tuberkel kleiner, flacher, dem palpierenden Finger weniger fühlbar, mikroskopisch jedoch fand Schimmelbusch

selbst nach der 10. Injection auffallend wenig Veränderungen an denselben. Nirgends handelte es sich um einen Zellenzerfall, nirgendwo um eine Coagulationsnekrose, nicht einmal um karyolytische Processe, um Kernzerfall: Kernkörperchen und Kerngerüst traten deutlich hervor. Die einzige Veränderung, die durch die Einwirkung des Tuberculins statt hatte, zeigte sich darin, dass die Epitheloidtuberkel, welche vor und nach den ersten Injectionen auffallend gross waren, nach monatelanger Behandlung in den einzelnen Präparaten nicht mehr so dicht lagen und von kleineren Dimensionen waren, kurz das Bild der einfachen Atrophie darboten.

Beim ulcerierenden Lupus wirke die Entzündung in der Art, dass sie die Abstossung der zerfallenen oder im Zerfall begriffenen Tubercel begünstigt, beschleunigt, auf keinen Fall jedoch den Zerfall einleitet.

Eine locale Reaction nach den ersten Injectionen trat fast bei allen lupösen Patienten auf, prompter und energischer als bei Kranken mit Knochen- oder ausgedehnter Lungentuberkulose. Auch dieses Verhalten erklärt sich leicht, wenn man bedenkt, dass das die Tuberkel umgebende Gewebe beim Lupus äusserst vascularisiert, und so der Einwirkung des Mittels viel eher ausgesetzt ist, als das Gewebe miliarer oder alter Tuberkel, das mehr oder weniger schon der narbigen Schrumpfung anheimgefallen und so sehr gefässarm ist.

So geringfügig nun auch die Veränderungen sind, die durch das Tuberculin in den Tuberkeln hervorgerufen werden, so sehr scheinen sie beachtenswerth. Wir brauchen uns bloss vorzustellen, sagt Bergmann[11]), dass die Atrophie bis zum Schwund fortschreitet, dann hört mit dem Verschwinden des maassgebenden Krankheits-

processes auch die Krankheit auf. Sollte aber diese Forderung erfüllt werden, so müssten immer neue Entzündungserscheinungen hervorgerufen werden können, und zwar auf lange Zeit hin. Dies ist bis jetzt jedoch noch nicht recht erreicht worden. Schon nach wenigen Injektionen fiel bei manchen Patienten jede locale Reaction aus; der Process blieb eine gewisse Zeit in dem gebesserten Stadium stehen, ohne weiterhin durch Injectionen, und waren sie auch von grosser Dosis, günstig beeinflusst zu werden: im Gegentheil, unter, resp. trotz der Injectionen konnte man hier und da isolierte Knötchen auftreten sehen, die nicht anders gedeutet werden können als regionäre Metastasen; die schon in Rückbildung begriffenen Tuberkel fingen wieder an zu wachsen.

Kaposi[1,2]) theilte seine Lupuskranken in zwei Kategorien ein, die der ersten Reihe wurden mit fortgesetzt steigenden Dosen, eventuell bis zu der von Koch für Gesunde angegebenen Maximaldosis (0,25 g) injiciert. Wenn diese Patienten auf grosse Dosen nicht mehr reagieren, so ist nach Kaposi das noch vorhandene Lupusgewebe nicht mehr von intralupösem Gifte imprägniert und man müsste bis zu jenen grösseren Dosen emporsteigen, welche auch andere d. h. normale lebende Zellen anzugreifen im Stande sind. Es würde aber auch zu prüfen sein, ob es im Interesse des Organismus gestattet ist, bis zu solchem Excess den Versuch zu treiben, nachdem wir wissen, dass bei solch hohen Dosen auch andere lebende Zellen, vor allem auch die Blutkörperchen, erheblich geschädigt werden, was durch das Vorkommen von Icterus, Haematurie, Peptonurie, Milztumor erwiesen ist.

Die Kranken der zweiten Reihe wurden 2—3 Wochen, wenn sie auf Dosen von 4—8 cg nicht mehr reagierten,

dabei unter der Behandlung gebessert waren, in Ruhe gelassen, unter der Voraussetzung, dass sie dann auf kleinere Dosen wieder reagierten und so weitere Besserung erführen. In diesen 2 bis 3 Wochen der Ruhepause soll nun nach Kaposi eine neue Vegetation der unter der Einwirkung des Tuberkulins schwachlebig gewordenen Bacillen statthaben, sie würden sich erholen und neue nekrotisierende Stoffwechselproducte liefern. Sind diese Stoffwechselproducte wieder da, dann genügen auch wieder kleine Zufuhrdosen, um Entzündungsherde zu setzen. Ein wichtiges Moment wäre dabei jedoch nicht zu übersehen, dass ausser der nekrotisierenden Fähigkeit der Bacillen ihnen auch noch ein formativer Reiz (Billroth) zukommt, und dass als Effect desselben eben jenes neugebildete Granulationsgewebe anzusehen wäre, welches das Lupusknötchen darstellt. Mit der erneuerten Vegetation der Bacillen würde sich also auch die formative Wirkung derselben einstellen, d. h. klinisch ausgedrückt, in 2 bis 3 Wochen würden auch die Lupusknötchen wieder heranwachsen, man würde sich also in einem circulus vitiosus bewegen, und in diesem Kreislauf würde es darauf ankommen, welcher Theil rascher abläuft, ob die Production und die Wirkung des nekrotisierenden Bacillenproductes oder die formative, die Knötchenbildung. Kaposi fürchtet die letztere, denn nach der Beobachtung sei es immer das reich vascularisierte Granulationsgewebe, das als junges Lupusknötchen erschiene, die Nekrotisierungsformen, die Riesenzellen fänden sich erst später und im Zentrum der Nester.

Der Ansicht Kaposis, das Aufhören der Reaction sei ein Zeichen dafür, dass alles nekrotisierende Pro-

duct der intralupösen Bacillen aufgebraucht sei, dass also den Bacillen unter den Injektionen die Fähigkeit genommen würde, Stoffwechselproducte zu liefern, dürfte wohl die Thatsache widersprechen, dass der Tuberkel als das Product des Bacillus selbst nach Wochen- und monatelanger Beobachtung (nach 10 Injectionen) wenig alteriert wird; müsste man nicht annehmen, dass bei einer Abschwächung der Bacillen auch Veränderungen an den Tuberkeln, die doch durch die Thätigkeit der Bacillen hervorgerufen werden, stattfinden? Davon ist bis auf die oben erwähnte Atrophie nichts zu bemerken. Wahrscheinlicher und einleuchtender scheint sich mir die allmähliche Toleranz des tuberculösen Gewebes gegen das Tuberculin aus der Angewöhnung des Organismus an das Gift, aus der Immunität zu erklären. Die Erscheinung der letzteren sind nach Hertwig[13]) Nachwirkungen der Reize der bacillären Stoffwechselproducte, welche im Blut während längerer Zeit vertheilt die Leucocyten in ihrer Organisation beeinflusst haben. Sie bestehen darin, dass nach Entfernung der Impfstoffe aus dem Blute die Leucocyten eine grössere Reizempfänglichkeit gegen dieselben und mithin auch gegen die Mikroorganismen, die sie producieren, für längere Zeit gewonnen haben. Derselbe Autor versucht, in geistreicher Weise die Wirkungsweise bacillärer Stoffwechselproducte zu erklären und beruft sich hierbei auf die wichtigen Arbeiten von Stahl[14]), Pfeffer[15]), Massart[16]), Steinhaus[17]) und Gabritschevsky[18]). Nach den Untersuchungen von Stahl und Pfeffer üben gewisse im Wasser lösliche chemische Substanzen theils eine anziehende theils eine abstossende Wirkung auf freibewegliche pflanzliche und thierische Zellen aus, ebenso auf

einzellige Organismen (Myxomyceten, Infusorien, Bacterien). Die Wirkung ist oft eine so ausgesprochene, dass die Zellen sich in gerader Richtung auf die Stelle hinbewegen, von welcher aus sich die als Reiz wirkende chemische Substanz im Wasser ausbreitet. Auf diese Weise kann man in feinsten Capillarröhrchen, die mit einer passend verdünnten Lösung einer chemischen Substanz gefüllt sind, freibewegliche Zellen aus einem Flüssigkeitstropfen einfangen, in dem sie sich nach der Öffnung der Capillare, aus welcher sich die Substanz durch Diffusion ausbreitet, hinbewegen und weiterhin in dieselbe hineindrängen.

Nach den Auslassungen Hertwigs hat man sich vorzustellen, dass nach den Injectionen von Tuberculin ins Blut an der Stelle des tuberculösen Processes ein ähnlicher Vorgang sich abspielt, wie an der Capillarröhre, dass ein sogenannter Chemotropismus stattfindet, d. h. dass die von den Tuberkelbacillen abgeschiedenen Stoffwechselproducte in ihrer höheren Concentration in der Art wirken, dass wie durch einen Magnet eine Anziehung von leucocytären Elementen nach den tuberculösen Stellen hin erfolgt und so eine Entzündung resultiert. Das Zustandekommen einer solchen localen Entzündung wäre aber von gewissen Bedingungen abhängig: gesetzt, das im Blut circulierende Tuberculin übertrifft an Concentration das an den betreffenden tuberculösen Stellen abgelagerte, so käme ein negativer Chemotropismus zu Stande und von der ursprünglich inficierten Stelle würde eine Auswanderung von tuberculösen Elementen in die Lymphbahnen und ins Blut eintreten und so die Möglichkeit einer allgemeinen Infection, wie sie in der That nicht selten beobachtet worden. — Liebmann fand

unter 141 Blutpräparaten in 56 Tuberkelbacillen, die bei der Reinlichkeit in der Anfertigung der Präparate und der geringen Menge von injiciertem Tuberculin den Einwurf entkräften, sie entstammten etwa der injicierten Flüssigkeit oder seien von aussen eingebracht worden — gegeben sein.

Es war natürlich, dass man, um die specifische Natur des Heilmittels zu beweisen, dasselbe auch bei anderen Hautaffectionen in Anwendung brachte. Hierbei hat sich nun gezeigt, dass, wenn eine lokale Reaction neben allgemeiner erfolgte, diese doch im Verhältniss zu den Vorgängen im Lupus sehr gering waren und ihr Auftreten anders motiviert werden konnte, dass uns das Tuberculin jedenfalls als diagnostisches Hilfsmittel besonders bei Lupus und tertiärer Syphilis von unschätzbarem Werth ist. Gerade zwischen Lupus und tertiärer Syphilis kommt bekanntlich am leichtesten und öftesten eine Verwechselung vor. Und hier liegt dem Tuberculin gegenüber die Sache sehr günstig, indem fast alle Beobachter hervorheben, dass Syphilide auf das Mittel nicht reagieren.

Bei den Fällen von Lepra, die Kaposi erwähnt, hat sich bis auf 2 das Mittel ziemlich unwirksam gezeigt. Selbst auf 0,15 g trat nur eine geringe Temperatursteigerung ein. Bei einer 18jährigen Kranken jedoch mit Lepra maculosa et anaesthetica ist auf die Dosis von 0,005 g und die im Verlauf der Zeit analog gesteigerten Dosen jedesmal viel rascher als bei den lupösen Fällen, nämlich schon nach 3 bis 4 Stunden allgemeine und locale Reaction eingetreten. Die letztere stellte sich dar als eine entzündliche Schwellung der vorher ganz flachen, gar nicht als Infiltration fühlbar

gewesenen thaler- und flachhandgrossen broncebraunen Flecke der Halsbrustregion, der Wangen und der Brust derart, dass dieselben zu derbteigigen Knoten anschwollen und als solche im weiteren Verlaufe verblieben, ja zugleich an Flächenausdehnung zunahmen. Bei den folgenden Dosen, die bis 0,15 g gesteigert wurden, blieb wie beim Lupus jede Beeinflussung durch das Mittel aus. Nach Kaposi jedoch war die Art der Reaction eine von der beim Lupus beobachteten ganz abweichende, man darf sie nicht als eine specifische betrachten, sondern im Sinn einer Fieberbewegung und die locale acute Steigerung des Processes als Analogon der localen Verschlimmerung, welche auch bei physiologischem Verlauf der Lepra unter Fieberverlauf beobachtet werden, derart also, dass es Fieber erregte und dass konsecutiv, nicht direct durch das Mittel eine lebhaftere Verschleppung von Leprabacillen und Neubildung von Leprageweb zu Stande kommt.

Gegenüber diesen durch Tuberculin ungünstig beeinflussten Fällen von Lepra zeigen die von Hermann Truhart [20]) und anderen mitgetheilten Fälle augenfällige Besserung.

Bei sämmtlichen 6 Patienten, die mit einer Anfangsdosis von 0,001 g resp. 0,003 g behandelt wurden, und zusammen 9 resp. 14 Injectionen erhalten hatten, konnten alle Stadien des Heilungsvorganges beobachtet werden, von der Abblassung der Flecke bis zur Narbenbildung ulcerierender Knötchen. Die hochgradigen Lymphdrüsenschwellungen waren bedeutend zurückgegangen. Bei 2 Fällen von lepra anaesthetica war die Sensibilität wieder erschienen, das Allgemeinbefinden bei sämmtlichen Kranken und der Kräftezustand vortrefflich.

Von eben solchen günstigen Wirkungen bei Lepra berichtet Kartulis[21]) in Aegypten, die er an fünf mit Lepra behafteten Kranken nach der Injection von Tuberculin beobachtet hat. Sämmtliche Kranke äusserten ebenso eine Allgemeinreaction — 39,5, wie eine örtliche Reaction, welch letztere jedoch weit milder verlief als bei der Tuberculose und im allmählichen Verschwinden des kranken Gewebes sich kund gab. Da, wo ulcerierende Knoten bestanden, dort bedeckten sich dieselben binnen weniger Tage nach der Injection mit Krusten und bei einem Kranken, der an Fingern und Zehen gelbliche Schuppenkrusten trug, zeigte sich nach Abstossung derselben eine gesunde Narbe. Bemerkenswerth ist noch das Herabsinken der Temperatur bei 2 Patienten bis auf 35,4 resp. 35,2, ohne dass indess irgendwelche Erscheinungen von allgemeinem Verfall sich gezeigt hätten.

Von einer günstigen Beeinflussung von Psoriasis durch Tuberculin berichtet Neumann[22]). Infolge der wiederholten Fieberanfälle nach jeder Injection trat eine Abnahme der psoriatischen Plaques und schliesslich ein vollständiger Schwund der Psoriasis ein, ein Verhalten, wie es auch bei andern fieberhaften Processen bisweilen beobachtet werden kann. Eine Entzündung in loco affectionis blieb stets aus.

Während fast alle Beobachter für das Kleinerwerden der Tuberkel und die Resorptionsvorgänge das Zustandekommen einer Entzündung in loco affectionis als nothwendig voraussetzen, ist nach Unna[23]) für den Schwund von lupösem Gewebe eine entzündliche Hyperämie nicht nothwendig.

Bei vier Kindern, bei denen es sich um ausgedehnten Extremitätenlupus neben Gesichtslupus handelte, reagierten die Plaques der Arme und Beine, besonders die der Vorderarme, Hände, Unterschenkel und Füsse sehr wenig und zum Theil gar nicht mit der gewöhnlichen Hyperämie, während die Stellen des Gesichts eine deutliche Röthung und Schwellung oder wenigstens eine leichte Randröthung wahrnehmen liessen. In allen diesen Fällen wurde nun an den Extremitäten so gut wie am Gesichte eine deutliche Abnahme der lupösen Infiltration wahrgenommen, trotzdem fast gar keine positive Reaction vorhergegangen war. Bei den häufigen Beobachtungen solcher anämischer Besserungen bürgerte sich hierfür eine besondere Bezeichnung ein, die der „negativen Reaction".

Ungleich wichtiger äussert sich nach Unna diese negative Reaction den durch unzureichende Eingriffe entstehenden Narbenwulsten gegenüber, denen er wegen ihrer eigenthümlichen histologischen Structur den Namen eines lupösen diffussen Fibroms gab und die im Gegensatz zu stellen sind mit den den lupösen Process abschliessenden Lupusnarben. Alle diese Formen des lupösen Fibroms schwinden in geradezu wunderbarer Weise unter dem Einfluss des Tuberculins, ohne dass sich eine Hyperämie vorher ausgebildet hätte. Ist aber die Hervorrufung einer Entzündung überhaupt nicht nöthig, so kann man sich auf eine für den Patienten angenehmere Behandlung refracta dosi beschränken. In allen zwölf (alten), bei denen Unna auf kleine Dosen (0,003—0,006 g) zurückgegangen war und fünf frischen Lupusfällen, die überhaupt nur refracta dosi behandelt

wurden, blieb der nützliche resorbierende Effect der Injectionen aus.

Theoretisch wäre aus diesen Thatsachen die Folgerung zu ziehen, dass die entzündliche Hyperämie auch erst eine Folgeerscheinung ist, welche einerseits eine gewisse Summe von in der Zeiteinheit zu Grunde gegangenem lupösen Gewebe, andererseits einen gewissen Grad von Tonusschwäche der nächstliegenden Gefässe zur Voraussetzung hat. Ist die Quantität des zur Resorption gelangenden lupösen Materials in der Zeiteinheit zu gering oder sind die nächsten Gefässe weit entfernt und stark tonisch erregt, so kann die entzündliche Hyperämie — die positive Reaction ausbleiben, während die Resorption nichts desto weniger vor sich geht.

Die erste Folge der Injectionen von Tuberculin wäre also eine Veränderung am lupösen Gewebe selbst, die Entzündung eine secundäre Erscheinung.

Bei allen oberflächlichen tuberculösen Katarrhen, Conjunctivitiden, Keratiten und Ekzemen zeigte sich diese negative Reaction im Abblassen, im Abschwellen, Eintrocknen; es ist eben nicht genug tuberculöses Gewebe vorhanden, um mit einer entzündlichen Hyperämie zu antworten.

Ohne auf eine Kritik über die beiden sich gegenüber stehenden Ansichten über die Wirkung des Tuberculin eingehen wollen, können wir sagen, dass von einem endgiltigen Heilerfolge weder nach positiven noch nach negativen Reactionen bis jetzt gesprochen werden darf, dass dagegen namentlich bei sehr ausgedehnten Lupusheerden und bei lupösen Fibromen eine augenfällige Besserung zu constatieren ist, eine Besserung, die freilich nicht über eine gewisse Grenze hinausgeht.

Die Zeit hat gelehrt, bei der Auswahl der mit Tuberculin zu behandelnden Personen vorsichtig zu sein. Gerade in den ersten Anfängen der therapeutischen Versuche machten sich Uebelstände geltend, welche ein vorsichtiges Vorgehen und ein Individualisieren in der Behandlung erheischten.

Das Mittel gleicht keinem unserer Arzneimittel, die nach dem Alter, dem Körpergewicht dosiert werden. Wir sehen, dass Kinder z. B. in zartem Alter bei chirurgischen tuberculösen Heerden hohe Dosen oft und besser als Erwachsene vertragen, während freilich auch bei Kindern ein ungünstiger Ausgang schon nach minimalen Dosen bisweilen beobachtet worden ist.

Hahn berichtet von einem Fall, wo schon bei $^1/_2$ mg sich bei einem an allgemeiner Tuberculose leidenden $1^1/_2$jährigen Kind im Anschluss und 24 Stunden nach der Injection der exitus letalis eintrat. Die höchste Temperatur betrug 41° bei einer Pulsfrequenz von 204.

Liegen bei den Fällen von Lupus in Bezug auf den therapeutischen Erfolg die Verhältnisse weit günstiger gegenüber den tuberculösen Affectionen der Knochen und Lungen — abgesehen von der schwierigen Beurtheilung der Grösse, der Art des tuberculösen Heerdes, so kann dasselbe von dem Allgemeinbefinden der mit Lupus resp. Tuberculose der Lungen und Knochen behafteten Patienten gesagt werden.

Die Schattenseiten der Tuberculin-Injectionen bei Lupus beschränken sich vorwiegend auf allgemeine Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Schüttelfröste bei Beginn des Fiebers, Schwäche und Schmerzen in den Extremitäten. Bedrohlicher zeigten sich diese Erscheinungen, die man mit denen einer acuten Infectionskrankheit vergleichen

kann, bei Phthisikern, namentlich bei schon vorgeschritteneren. Nicht selten trat Hämoptoe ein, und auch bei der geringen Dosis von 0,001 g kann das Bild einer galoppirenden Schwindsucht geschaffen werden. Die Respiration und der Puls sind in allen Fällen gesteigert, letzterer bisweilen auch im Rhythmus verändert. Nach P. Spillmann und Haushalter ist die gesteigerte Pulsfrequenz in der Einwirkung der Lymphe auf den Circulationsapparat begründet, und kann deshalb bei Abwesenheit jedes anderen Phänomens als Reactionszeichen aufgefasst werden. Die nach dem Ablauf von fieberhaften Delirien beobachteten Psychosen dürfen wohl nicht als durch das Tuberculin direct hervorgerufene Erscheinungen aufgefasst werden, sie sind vielmehr allen anderen nach postkritischen Delirien einsetzenden Psychosen zu vergleichen. Ebenso abhängig vom Fieber ist das Auftreten von Kopfschmerzen. Wenige Stunden nach der Injection gegebenes Antipyrin coupierte die Temperatursteigerung, die Kopfschmerzen blieben aus.

Oefters als diese centralen Symptome und bei Lupus wie bei Lungentuberculose fast gleichmässig zu beobachten war das Erbrechen oder der Drang zum Brechen. Wir dürfen nicht zweifeln, dass ein grosser Theil dieser unangenehmen Wirkungen des Tuberculins infolge einer zu hohen Dosierung eingetreten ist. Seitdem Injectionen mit ganz minimalen Dosen angewandt wurden, blieben bedrohliche Erscheinungen aus.

Die im Folgenden beschriebenen 6 Fälle von Lupus wurden zum grossen Theil mit den von Koch angegebenen Dosen behandelt und zeigten das Bild, wie es gewöhnlich beschrieben wird.

Fall I.

Auguste B., 17 Jahre alt, aufgenommen am 27. IX. 1890, entlassen am 31. I. 1891.

Status praesens.

Die ganze rechte Wange vom untern Ende der rechten Ohrmuschel bis zum rechten Nasenflügel bis herunter, daumenbreit über dem horizontalen Unterkieferast durch eine grosse Narbenfläche eingenommen; in der Mitte und nach abwärts stärker geröthete Stellen, nach unten zu abblassend, stark glänzend; auf der Oberfläche erhabene, scheinbar aus Knötchen confluierende Partien die Gegend des unteren Augenlides (rechts) etwas gedunsen und bläulich verfärbt, das untere Augenlid selbst narbig ectropioniert. Ohrmuschel defect; Läppchen fehlt.

I. Injection. 0,005 g, höchste Reaction nach 14 Stunden. 38,3. Beträchtliche Schwellung und Röthung der kranken Backe namentlich unterhalb des Ohrs und am untern Orbitalrand. Heftige Kopfschmerzen, Uebelkeit, tagelang anhaltender trockener Husten, Schmerzhaftigkeit an den lupösen Partien. Körpergewicht 110 Pfd.

II. Injection. 5. Tag der Behandlung, 0,01 g. Höchste Temperatursteigerung nach 6 Stunden 39,3. Starke Röthung und Schwellung; beginnende Exsudation in klaren Tropfen. Kurzer Athem, Husten, heftiger Kopf- und Rückenschmerz, Uebelkeit, Erbrechen; Abschilferung in grossen Mengen zusammenhängenden Fetzen.

III. Injection. 10. Tag der Behandlung. 0,01 g. Höchste Reaction nach 14 Stunden 39,4. Starke Röthung und Schwellung. Frost, leichtes Jucken in der Backe. Körpergewicht 104 Pfd. Starke Abschilferung.

IV. Injection. 15. Tag der Behandlung. 0,015 g. Höchstes Fieber nach 6 Stunden, 39,5. Starke Röthung und Schwellung. Frost, viel Husten, öfteres Erbrechen, sehr schlechtes subjectives Befinden.

V. Injection. 18. Tag der Behandlung. 0,02 g. Temperatur steigt innerhalb 20 Stunden bis 39,5. Starke Röthung und Schwellung, namentlich in der Gegend des Ohrs. Körpergewicht 98 Pfd. Masernähnliches Exanthem auf der Brust und am Leib, am nächsten Tag Abblassen mit Abschuppung.

VI. Injection. 25. Tag der Behandlung. 0,02 g. nach 9 Stunden 39,5. Locale Reaction etwas nachlassend. Allgemeines Befinden gut. Exanthem noch erkennbar, wenig roth.

VII. Injection. 28. Tag d. B. 0,02 g, höchstes Fieber nach 10 Stunden 39,2. Mässige Röthung und Schwellung. Gutes Allgemeinbefinden. Körpergewicht 101 Pfd. Exanthem verschwunden.

VIII. Injection. 31. Tag d. B. 0,02 g, nach 12 St. 38,3. Keine Röthung, keine Schwellung, allgemeines Wohlbefinden.

IX. Injection. 34. Tag d. B. 0,025 g nach 10 Stdn. 38,2. Keine locale Reaction. Körpergewicht 102 Pfd.

X. Injection. 38. Tag d. B. 0,03 g. Temperatur 37,4. Keine locale Reaction, gutes Allgemeinbefinden.

XI—XXII. Injection bis zum 70. Behandlungstag zusammen 1,115 g. Keine Röthung oder Schwellung bei vollständigem Wohlbefinden. Körpergewicht 101,5 Pfd. Die Patientin wurde am 31. Januar 1891 als temporär geheilt entlassen.

Der lupöse Process in seiner ganzen Ausdehnung ist narbig geschrumpft, die bei der Aufnahme der

Kranken namentlich nach der Nase zu stärker gerötheten Parthien sind abgeblasst. Die ganze Narbenfläche ist glatt, auch peripher am untern Rand der rechten Ohrmuschel sowie am Nasenflügel zeigt die Haut ausser einer geringen Röthe keine auffallende Veränderung. Knötchen sind mit blossem Auge nicht erkennbar; die Oberlippe zeigt leichte Röthung bei glatter Beschaffenheit. Allgemeinbefinden sehr gut. (Fortsetzung s. S. 29.)

Fall II.

Clara Sch., 20 Jahre alt, aufgenommen am 23. IV. 1890, entlassen am 14. II. 1891.

Lupus der Nase.

Der Process hat hauptsächlich die linke Hälfte der Nase ergriffen und in der Mitte narbige Residuen hinterlassen. Peripherwärts roth, rothbrauner unebener Hof, wie von Knötchen herrührend. Leichte Abschürfung der obersten Schicht nach links, etwa $^1/_2$ cm über die Nasolabialfalte hinausreichend, nach rechts bis etwas über den rechten Rand des Nasenrückens. Auf den Lungen percussorisch und auscultatorisch nichts abnormes nachweisbar.

I. Injection 0,01 g. Temperatur nach 10 Stunden 40,1. Lebhafte Röthung und Schwellung des lupösen Heerdes, namentlich der Umgebung, weniger in den centralen narbigen Theilen. Oefter eintretendes Frostgefühl, etwas Husten, Kopfschmerzen, Uebelkeit, Schweiss. Körpergewicht 115 Pfd.

II. Injection. 5. Tag d. B. 0,01 g nach 10 Stunden 40,0. Schwellung und Röthe dieselbe; auf der Oberfläche zahlreiche Tröpfchen gelber, klarer Flüssigkeit Schüttelfrost, Husten, Nasenbluten.

III. Injection. 11. Tag d. B. 0,01 g nach 10 Stdn. 38,4 die lupösen Partien zeigen Abschilferung in grossen zusammenhängenden Fetzen. Später starke Röthung und Schwellung. Frost, Kopfschmerzen, Lungenschall r. h. O weniger voll als links. R. V. O. verlängertes Exspirium, verschärftes Inspirium.

IV. Injection. 14. Tag d. B. 0,015 g; nach 8 Stdn. 38,3; locale Reaction nachlassend: stärkere Abschilferung. Allgemeines Befinden gut, starker Schweiss. Körpergewicht 113 Pfd.

V. Injection. 19. Tag d. B. 0,02 g, höchste Temperatur 37,4. Geringe Schwellung auf den oberen Rand und die unteren Partien beschränkt. Allgemeinbefinden gut. Körpergewicht 111 Pfd.

VI. Injection. 22. Tag d. B. 0,025 g, höchste Temperatur 37,2; leichte Röthung der oberen und unteren Parthien; dann Abschuppung auf diesen Stellen. Allgemeines Befinden gut.

VII. Injection. 25. Tag d. B. 0,03 g. Allgemeines Befinden gut. Körpergewicht $111^1/_2$ Pfd.

VIII. Injection. 28. Tag d. B. 0,039 g. Keinerlei Reaction. Keine Schalldifferenzen über den Lungenspitzen.

IX. Injection. 30. Tag d. B. 0,04 g, keine Reaction, allgemeines Befinden gut, $111^1/_2$ Pfd.

X. Injection. 34. Tag d. B. 0,05 g wie bei der IX. Injection.

XI—XXIV. Injection, bis zum 83. Tag d. B. zusammen 1,645 g, dauernd gutes Allgemeinbefinden. Körpergewicht 113 Pfd.

Patientin wurde am 14. II. 1891 auf ihren Wunsch als wesentlich gebessert — der Erkrankungsbezirk war

allenthalben abgeblasst, Knötchen in der Umgebung oder ein Weiterfortschreiten nach der Peripherie war nicht bemerkbar — aus der Behandlung entlassen.

Nach 3 Monaten. Wiederaufnahme in die Klinik. Eine Woche nach ihrer Entlassung schwollen der Pat., wie sie angiebt, zuerst die Hände, dann auch die Füsse an, dabei hatte sie in den Finger- und Handgelenken stechende Schmerzen, seltener im Ellenbogen, häufiger auch in den Halswirbelgelenken. Schmerzen wie Schwellung nahmen in den nächsten Wochen zu, die Beweglichkeit der Finger war auf ein Minimum reduciert. (Gelenkrheumatismus?) Der behandelnde Arzt verordnete Bepinselung mit Jodtinctur. An den lupösen Stellen kam es zu erneuter Borkenbildung, der Process jedoch ging peripher nicht weiter.

Zwei Drittel der linken Nasenseite hellröthlich verfärbt, von zahlreichen grau-weissen, etwas prominierenden Narbenzügen durchzogen. Neben der linken Nasolabialfalte eine ca. 1 cm lange, $^1/_2$ cm breite, mit Borken bedeckte Stelle, die blau-röthliche Umgebung etwas nässend.

Die erste Injection von 0,001 g war weder von localer noch allgemeiner Reaction gefolgt. Nach der II. Injection von 0,002 g klagt Patientin bei fehlendem Fieber über Brennen und geringe Röthung der lupösen Stellen. Bis zur 8. Injection keine Temperaturerhebung, schwache Röthung und Schwellung der afficierten Hautpartien.

Nach den folgenden 14 Injectionen trat nur einige Male geringe allgemeine und locale Reaction ohne Fieber auf. Die subjectiven Beschwerden der Kranken bezogen sich neben der oben erwähnten Schmerzhaftigkeit in

den Handgelenken vorwiegend auf Kopfschmerz und Uebelkeit.

Nach der 23. Injection Entlassung, nachdem zugleich mittels Paquelin die lupösen Stellen behandelt waren. Fast die ganze krankhafte Parthie ist durch Narbengewebe, das noch geringe Röthung zeigt, ersetzt und erstreckt sich nach links etwa 1 cm über den Nasenflügel hinaus, nach oben und innen bis zur Nasenwurzel; auf der rechten Seite der Nase zeigen sich keine verdächtigen Stellen; die Peripherie ist leicht geröthet ohne sichtbare Knötchen oder Borken, das Allgemeinbefinden der Kranken ist ein gutes.

Patientin soll im Februar 92 an Lungentuberkulose gestorben sein.

Fall III.

Christiane T., 52jährige Fabrikarbeitersfrau, aufgenommen am 30. I. 1891.

Strahlige Narben der Oberlippe bis zum Ansatz des linken Nasenflügels und in die Wand des Nasenloches sich erstreckend. Auf der in ihrer ganzen Länge fleckig gerötheten Oberlippe kleine harte Knötchen fühlbar. Infiltration um den rechten Nasenflügel stärker als links. Leichte Schuppung zweier bohnengrosser Bezirke auf der rechten resp. linken Wange. Im ganzen bekam Patientin innerhalb 55 Tagen 15 Injectionen von 0,002 g steigend bis zu 0,03 g. Oertliche wie allgemeine Reaction trat erst nach der 7. Reaction bei einer Dosis von 0,0175 ein. Die Temperatur stieg bis 41, Patientin klagte über Frost, Erbrechen, Stechen in der linken Seite, Gefühl von Schwäche im ganzen Körper. Die letzte Temperaturerhebung erfolgte nach der 12. Injec-

tion, von da an blieb jeder bemerkbare Einfluss des Tuberculin auf die lupösen Stellen sowie auf das Allgemeinbefinden der Patientin aus. Während der Behandlung Zunahme des Körpergewichts um 3 Pfd.

Die Patientin wird als wesentlich gebessert auf ihren Wunsch entlassen.

Die Oberlippe sowie die beiden Nasenflügel und das Septum erscheinen gleichmässig geröthet, ohne Knötchen erkennen zu lassen; links vom Septum verlaufen glatte von der Oberlippe ausgehende Narben von blassem Aussehen. Weder auf den narbigen, noch auf den gerötheten Stellen lassen sich Borken bemerken, auch die Umgebung dieses Bezirkes zeigt normales Verhalten. Die früher schuppenden Stellen, links und rechts auf den Wangen, zeigen glatte Oberfläche und sind in ihrer Ausdehnung gegen früher zurückgegangen. Allgemeinbefinden gut. (Fortsetzung s. S. 30.)

Fall IV.

Therese M., 29jährige Näherin, aufgenommen 2. I. 1891; 67 Tage in Behandlung.

Zwei bohnengrosse Narben auf der rechten Wange; auf der linken Wange neben einer länglichen Narbe vorn und unten vom Gehörgang eine etwa 1,5 cm im Durchmesser haltende Hautparthie mit Schuppen bedeckt, über das Niveau der Umgebung erhaben, Peripherie geröthet; in letzterer eine Anzahl stecknadelkopfgrosser Knötchen sichtbar. Die rechte Ohrmuschel in ihrer äusseren Hälfte geröthet, peripherwärts erbsengrosse, flache Hervorragungen zeigend; das Ohrläppchen blauroth mit grauweissen Schuppen bedeckt, stark verdickt.

Im Ganzen 29 Injectionen, zusammen 1,559 g Tuber-

culin, in Einzeldosen von 0,005 bis 0,16 g. Die höchste Temperatursteigerung bis 40° wurde nach der 3. Injection mit 0,006 g erreicht; mit den folgenden Einspritzungen nimmt die Höhe der Fiebercurve ab und erhebt sich erst nach der 18. bis zu 39,4. Ziemlich heftig und in keinem Verhältniss zum Reactionsfieber stehend waren die Erscheinungen von Seiten des Magens, die sich vorwiegend in häufigem Erbrechen und Schmerzen in der Magengegend kundgaben.

Das Allgemeinbefinden war nach den Injectionen sehr beeinträchtigt, das Körpergewicht um 8 Pfd. herabgesetzt.

Neben Husten klagte die Patientin noch über Uebelkeit, Athemnoth, Frostgefühl. Der lupöse Process selbst ist gebessert; die Affection auf der linken Wange kleiner, etwas geschrumpft mit grauweissen Schüppchen bedeckt, die starken Wulstungen der Hinterecke des Ohrläppchens sind bedeutend kleiner, die Haut daselbst jedoch noch blauroth.

Die Kranke lässt sich wieder sehen am 27. VII. 91 also über 4 Monate nach ihrer Entlassung. Die Lupusknoten haben sich wieder etwas ausgebreitet. (cf. S 30.)

Fall V.

Frau Friederike D., 64jährige Landwirthsfrau, aufgenommen am 1. XII. 1891.

Haut auf beiden Wangen bis zu den Augenlidern nach der Nasenwurzel zu geröthet, theilweise narbig geschrumpft, vielfach besonders auf der linken Wange mit bräunlichen Krusten bedeckt. Wenig isolierte Knötchen vor dem rechten Gehörgang. Nasenspitze und linker Nasenflügel fehlen, ebenso der vordere Theil des Septums, der rechte Nasenflügel ist verdickt, der Nasenrücken sehr breit. Linker Naseneingang verengt, etwa

stecknadelkopfgross. Oberlippe verdickt, am linken Mundwinkel rissig, etwas nässend.

Die Behandlung der Kranken mit Tuberculin führte eine ausserordentliche Besserung herbei. Sie bekam im ganzen 40 Einspritzungen (3,8955 g) in Einzeldosen von 0,005 g bis 0,20 g. Die höchste Temperaturerhebung trat nach der 5. Injection ein, ging bis zu 40,2, nach der 38. Injection noch bis zu 39,3.

Die lupösen Parthien auf den Wangen sind erheblich gebessert, in ihrer Ausdehnung eingeschränkt, doch bemerkt man noch vereinzelte Knötchen. Das Allgemeinbefinden der Kranken war freilich ein weniger gutes; sie klagte hauptsächlich über Brust- und Magenschmerzen, Athemnoth, Husten, Schlingbeschwerden, Herzklopfen auch in fieberfreien Zeiten bei gleichzeitigem Ausbleiben einer localen Reaction. Ihr Körpergewicht war um 3 Pfund gestiegen.

Elf Wochen nach ihrer, auf ihren eigenen Wunsch geschehenen Entlassung keine weitere Ausbreitung der krankhaften Stellen.

Fall VI.

Frau B., 49jährige Lehrerswittwe, aufgenommen am 13. I. 1891.

Haut auf beiden Wangen in mitten von weissem Narbengewebe fleckig geröthet, nach der Nase zu stark infiltriert, von einer Anzahl linsen- bis bohnengrosser graugelblicher Borken und zahlreichen Schuppen bedeckt. Der knorpelige Theil des Nasenseptums durch Ulceration zerstört, während der häutige Theil erhalten ist. Das rechte obere Augenlid durch narbige Schrumpfung ectropioniert, vereinzelte durch die Schleimhaut des Zahn-

fleisches durchscheinende, hirsekorngrosse Knötchen. Auch bei dieser Patientin hat das Tuberculin eine entschiedene Besserung herbeigeführt. Im ganzen erhielt sie 53 Injectionen (3,1645 g) in Einzeldosen von 0,003 g bis 0,159 g. Die letzte locale Reaction trat nach der 26. Injection bei einer Temperatursteigerung bis 39,4, die letzte Temperatursteigerung bis 38,2 nach der 37. Injection. Häufiges Frostgefühl und Schwäche in den Gliedern.

Mit der 42. Injection gleichzeitige Behandlung mit Arsenikpaste, die täglich auf einen andern lupösen Theil appliciert wird. Danach tiefe Ulceration mit folgender ziemlich schneller Vernarbung. Die Besserung des Lupus nimmt zu, die Narben treten mehr hervor, doch sind immer noch namentlich an den Rändern Knötchen und schuppende Stellen vorhanden. Ueber dieses Stadium schreitet die Besserung nicht fort.

Auf Wunsch wird Patientin am 16. VII. 91 nach sechsmonatlicher Behandlung entlassen.

Fassen wir die sich aus den Krankengeschichten zeigenden Erscheinungen zusammen, so haben wir in jedem Fall die specifische Wirkung des Tuberculins, die locale Entzündung, überall die Temperaturerhöhung am Anfang der Behandlung zum Theil mit starkem Kopfschmerz, öfters Erbrechen und allgemeine Abgeschlagenheit. Diese wenig günstige Beeinflussung des allgemeinen Befindens trat überall im Anfang der Behandlung hervor, nach einigen Injectionen schon fühlten sich die Patienten besser, auch bei noch vorhandenem Fieber. Therapeutisch zeigen uns die 6 Fälle allesammt eine günstige Wirkung des Tuberculins und auch bei den so colossal ausgedehnten lupösen Processen von Fall V und VI trat eine erhebliche Besserung ein.

Inzwischen sind 2 Kranke gestorben, nämlich Fall II im Februar 1892 an Lungentuberculose und Fall V an unbekannter Krankheit. Ueber den Gesundheitszustand der übrigen Patientinnen kann ich folgendes berichten, genauer leider nur über Fall I, der sich in der Klinik wieder vorstellte.

Fall I. (Juli 1893.):

Der Lupus auf der rechten Wange ist durch glattes von erweiterten Gefässen durchzogenes Narbengewebe ersetzt und lässt in der Umgebung nirgends mehr Knötchen irgend welcher Art erkennen, nur am Ohr hat der Lupus geringe Fortschritte gemacht. Es ist ein Theil des Ohrläppchens und des Antitragus zerstört, jedoch ist zur Zeit kein Defect, sondern eine überhäutete Fläche an dieser Stelle vorhanden. An der hinteren Fläche des Ohres zeigt sich eine stärkere Schuppung, die etwa bis zur Mitte der Ohrmuschel reicht und scharf gegen die normale Haut abgesetzt ist. Am Rand kann man makroskopisch keine Knötchen erkennen. Die ganze Stelle, Anfang also 1 cm unterhalb des Ohres und der hinteren Peripherie derselben bis zum Ansatz der Muschel und bis zur halben Höhe hinaufsteigend sieht eczematös aus. Anamnestisch giebt die Kranke an, dass das erste Recidiv nach $1^1/_2$ Jahren und zwar am Ohr aufgetreten sei; dasselbe sei von dem Arzte ihres Heimathsorts zuerst mit Auskratzen und Brennen, dann mit Tuberculin behandelt worden. Das erste Mal hätten die Injectionen nicht gewirkt, das zweite Mal sei Reaction eingetreten. Der sonstige Körperstatus ergiebt wie früher eine ziemliche Macies; die Lungenspitzen sind gleich hoch, geben vollen Schall. Athemgeräusch über ihnen vesiculär, über der rechten Spitze etwas saccadiert.

Fall III schrieb im Juli 1893:

„Der Krankheitsprocess hat sich durchaus nicht verschlimmert, aber auch nicht weiter gebessert.“

Fall IV berichtete im Juli 1893:

„Seit ihrer Entlassung sei eine weitere Besserung nicht eingetreten, eine Verschlimmerung jedoch auch nicht.“

Patientin von Fall VI war nicht zu ermitteln.

Die Behandlung der Fälle fällt in den Beginn der mit Tuberculin gemachten Versuche; die angewandten Dosen von 0,01 gleich beim Beginn der Injectionen kommen heute nicht mehr in Anwendung. Dieselben und bessere Erfolge — auf jeden Fall eine Besserung des lupösen Processes lassen sich erzielen, wenn wir mit Einspritzungen von $^1/_{10}$ mg beginnen, nur mit dem Unterschied, dass die unangenehmen Nebenwirkungen wegfallen. Mit diesen kleinen allmählich gesteigerten Dosen sind unter Vermeidung von Fieber und anderen Allgemeinstörungen einige Lupuskranke während der letzten beiden Jahre in der medicinischen Klinik zu Jena behandelt worden. Der Erfolg war insofern günstig, als eine erhebliche Besserung erzielt wurde. Als nach einer gewissen Zeit ein völliger Stillstand in dem Heilungsprocess eingetreten war, wurde durch Behandlung mit scharfem Löffel bezw. Thermokautor das Heilergebniss noch weiter vervollständigt.

In derselben Weise wurde bei den von Kossel beschriebenen Fällen, die im Institut für Infectionskrankheiten des Herrn Geheimrath Koch behandelt wurden, verfahren und so sehr schöne Erfolge erzielt. Es wurde mit kleinen Dosen von 0,1—0,5 mg begonnen und dann die Dosen so gewählt, dass stets deutliche Reactionen

auftraten. Bevor die folgende Injection gemacht wurde, wartete man stets den Ablauf sämmtlicher Reactionserscheinungen der vorangehenden ab; so wurden die Injectionen meist in 3 - 4tägigen Pausen gemacht. „Die Wahl der Dosen ferner ist von grosser Bedeutung für den Erfolg der Kur. Sie hat so zu geschehen, dass man mit möglichst kleinen Dosen möglichst lange Zeit hindurch Reactionen erzielt, und dass man allmählich bis zu der Enddosis von 0,1 g Tuberculin aufsteigt. Kräftige Reactionen nach grossen Dosen wirken allerdings am energischsten, dafür tritt aber die Gewöhnung an das Mittel und die Enddosis um so früher ein."

War die Besserung auf einem gewissen Stadium stehen geblieben, zeigten sich an den bereits überhäuteten Stellen, namentlich an den etwas gewulsteten Randparthien kleine Knötchen, so beschleunigte man die Heilung durch Anwendung des Thermocautors oder durch ätzende Substanzen. Gleichzeitig mit den Injectionen versuchte man durch Application verschiedener Substanzen auf die Geschwürsflächen, von denen man annehmen konnte, dass sie auf die Bacterien secundärer Natur resp. den Tuberculoseerreger selber eine abtötende Wirkung haben würden, die Wirkung des Heilmittels zu ergänzen. So wandte man graue resp. rothe Quecksilbersalbe an, auch Calomel sowie Aufschläge von dreiprocentiger Kalichloricum-Lösung.

Kossel theilt zehn geheilte Fälle mit, zwei davon wurden nur mit Tuberculin behandelt, die anderen nach der combinierten Methode, unter letzteren sind drei, die längere Zeit nach ihrer Entlassung beobachtet und auch jetzt noch $1^1/_2$ Jahre nach Aussetzen der Kur controliert werden konnten. Der Heileffect war ein anhaltender

geblieben. Auch die übrigen 5 Fälle boten bis auf einen ein sehr gutes Heilresultat, in allen Fällen aber war nöthig, ein combiniertes Verfahren einzuschlagen.

Wie andere Beobachter, so hebt auch Kossel ganz besonders den Werth des Tuberculins in diagnostischer Beziehung hervor, indem seine Wirkung eben eine characteristische und besonders in der Erscheinung der localen Entzündung, gegenüber anderen Hautaffectionen namentlich der Syphilis, specifisch sei.

Nach den kurzen Ausführungen glaube ich über die Brauchbarkeit des Tuberculins bei Lupus sagen zu dürfen:

1) Ueberall, wo es sich um eine Differentialdiagnose zwischen Lupus und tertiärer Syphilis handelt, ist das Tuberculin von unschätzbarem Werth.

2) In therapeutischer Beziehung sehen wir in dem Tuberculin ein Mittel, welches gegen andere manchen Vorzug verdient; in jedem Fall führt es, wenn keine vollständige Heilung, so doch eine ganz erhebliche Besserung herbei, auch bei schon ganz vorgeschrittenen Processen, wo chirurgisch nicht mehr eingegriffen werden kann.

3) Das Tuberculin müssen wir, soll es ein ungefährliches Mittel sein, richtig dosieren, und zwar möglichst niedrig, man beginne mit $^1/_{10}$ mg.

4) Meist ist zur Vervollständigung des Heilergebnisses eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich.

5) Rückfälle sind nicht mit Sicherheit zu verhüten.

Zum Schluss dieser Arbeit sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Stintzing, für das liebenswürdige Entgegenkommen und die Unterstützung, die derselbe mir hat angedeihen lassen, meinen verbindlichsten und aufrichtigsten Dank zu sagen.

Literatur.

1) British medical journal Juni 1893. 2) British medical journal Juli 1893. 3) Dermatologische Zeitschrift 1893, I, Heft 2. 4) Koch, ein Heilmittel gegen Tuberculose, deutsche medicinische Wochenschrift 1890, No. 46a. 5) Deutsche medicinische Wochenschrift 1891, No. 6. 6) Deutsche medic. Wochenschr. 1891, No. 11. 7) Centralblatt für allgemeine Pathologie II, 2, 1891. 8) Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 6. 9) Centralblatt für die medicin. Wissenschaften 1891, No. 1. 10) Deutsche medicin. Wochenschr. 1890, No. 48. 11) Klinische Vorträge herausgegeben von Volkmann 1891, No. 22. 12) Kaposi, Behandlung von Lupus, Lepra und anderen Hautkrankheiten mittelst der Koch'schen Lymphe, Wien 1891. 13) Hertwig, über die physiolog. Grundlage der Tuberculinwirkung Jena, Gustav Fischer, 1891. 14) Stahl, zur Biologie der Myxomyceten, Botan. Zeitung 1884. 15) Pfeffer, über chemotactische Bewegungen von Bacterien, Flagellaten und Volvocineen; Untersuchungen am botan. Institut in Tübingen 1888, Bd. II. 16) Journal de la Soc. R. des sciences medicales et naturelles de Bruxelles 1890. 17) Steinhaus, die Aetiologie der acuten Eiterungen, Leipzig 1889. 18) Gabritechevsky, sur les propriétés chemotactiques des leucocytes. Annales de l'institut de Pasteur 1890 pag. 346. 19) Liebmann, Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 16. 20) Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 36. 21) Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 16. 22) Neumann, über die Wirkung des Tuberculin auf Lupus, Lepra, Syphilis und Psoriasis vulgaris. Wiener Klinik, Vorträge 1891, 5 und 6. Heft. 23) Monatshefte für practische Dermatologie 1891, Bd. XII, No. 8.